静息态功能磁共振局部一致性在抑郁障碍伴失眠症状患者中的研究进展

陈品琪[1,2]，张丽清[1]，向婷[1]，孙熙哲[1]，潘集阳[1]
[1]暨南大学附属第一医院睡眠医学中心，广州 510630；[2]暨南大学管理学院，广州 510630
通讯作者：潘集阳，Email：jiypan@vip.163.com

[摘要] 在抑郁障碍患者中，失眠是最常见的伴发症状。早期有效评估抑郁障碍患者的失眠症状是预防患者睡眠问题与抑郁障碍进一步恶化的关键。本文就用于抑郁障碍伴发失眠症状患者的静息态功能磁共振局部一致性进行阐述，并指出目前研究单相抑郁（Unipolar Depression Disorder, UDD）和双相抑郁障碍（Bipolar Depression Disorder，BDD）患者之间在静息态功能磁共振局部一致性的区别，为临床上单相抑郁与双相抑郁障碍患者的诊断、鉴别、干预及相关研究提供理论基础和实践参考。

[关键词] 失眠障碍；抑郁障碍；静息态功能磁共振；局部一致性
基金项目:国家自然科学基金（81871036）

Research Progress of A Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Regional Homogeneity Study on Patients with Depressive Disorder and Insomnia Disorder

Chen Pin-qi[1,2]，Zhang Li-qing[1]，Xiang Ting[1]，Sun Xi-zhe[1]，Pan Ji-yang[1]
([1]Sleep Medicine Center of First Affiliated Hospital，Jinan University，Guangzhou 510630;[2]School of management，Jinan University，Guangzhou 510630)

【Abstract】 Insomnia is the most common concomitant symptom in patients with depressive disorder. Early and effective evaluation of insomnia symptoms in patients with depression is the key to prevent sleep problems and further deterioration of depression. This paper expounds the regional homogeneity of resting-state functional Magnetic Resonance Imaging used in patients with depressive disorder and insomnia disorder, and points out the difference between patients with unipolar depression disorder（UDD）and bipolar depression disorder（BDD）, so as to provide reference for the clinical diagnosis, differentiation, diagnosis and treatment of patients with unipolar depression and bipolar depressive disorder Intervention and related research provide theoretical basis and practical reference.

【Key words】 Insomnia disorder；Depressive disorder；fMRI；ReHo

1 引言

抑郁在全球范围内广泛流行。根据美国《精神障碍诊断与统计手册第五版》(Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders，fifth edition，DSM-5)，抑郁障碍患者的临床表现较为典型，具有思维迟缓，情绪低落，意志减弱等表现。据世界卫生组织最新数据表明,全球抑郁症的发

病率约为 3.1%,而据不完全统计,我国抑郁症的发病率多达 5%-6%,并且呈逐年增加的趋势。2015 年全球疾病、伤害和风险因素负担研究结果表明，抑郁是全球第三大致残病因，严重影响患者的生存质量，给社会带来沉重的经济负担[1]。失眠是抑郁患者最常见的伴发症状，常常是抑郁患者就诊的主诉和首发症状，而掩盖了引起失眠的情绪原因，而把情绪低落归因于睡眠差。研究表明，约有 92%的重度抑郁患者伴有睡眠障碍，其中 85.2%的抑郁患者存在失眠问题，大多数患者表现为入睡困难、早醒及反复觉醒[2]，抑郁患者常常表现为 REM 睡眠的去抑制现象[3]，从而干扰正常睡眠。

一方面，失眠是抑郁障碍的主要症状之一，抑郁障碍患者失眠发生的风险增加；另一方面，失眠是抑郁障碍发作的一个重要的独立危险因素，失眠患者罹患抑郁障碍的风险是不失眠者的两倍[4]，而且失眠与较高的抑郁复发[5]和自杀[6]的风险，较重的抑郁程度[7]以及较差的抗抑郁治疗反应[8]有关。对伴有失眠症状的抑郁障碍患者，给予抗失眠治疗可以改善抑郁症状[9]而给予抗抑郁治疗也可以一定程度上改善失眠症状。综上，失眠与抑郁障碍之间可能存在双向关系[10]。

目前临床上用于评估患者睡眠状况的主观方法大多是基于受试者的主观感受进行评估，同时为了确保诊断的准确性，通常还需结合客观评估工具，如多导睡眠监测（Polysomnography，PSG）、体动记录仪（Actigraphy，ACT）、多次睡眠潜伏期试验（Multiple sleep latency test，MSLT）评估患者睡眠状况。但无论是抑郁障碍还是失眠，它们都影响患者生存质量，还会严重影响患者神经功能，从而导致疲劳、记忆力减退、注意力不集中、焦虑抑郁、自杀和药物滥用等心理行为问题[11-15]。因此，准确评价抑郁障碍患者的睡眠状况是预防抑郁障碍进一步发展的前提和基础。静息态功能磁共振成像（resting state functional MRI，rs-MRI）可以通过测量脑功能连通性很好地研究抑郁障碍以及失眠是如何影响大脑。目前研究已证明，睡眠与唤醒有关的神经活动均能采用 rs-fMRI 测量，如一项针对睡眠质量、睡眠持续时间以及失眠等睡眠障碍的观察性研究表明，睡眠可能会在短期内影响大脑内在神经活动[16,17]。因为在神经网络内神经活动的组织在各种条件下具有稳定性[18]，所以采用 rs-fMRI 可以通过血氧作用间接测量内在神经活动，从而揭示大脑如何在相互连接的网络中进行交互。

目前大多关于睡眠评估工具的综述仅说明了主客观评估工具的效用，极少综述指出与抑郁障碍伴失眠症状相关的评估指标，也很少围绕 rs-fMRI 技术作为睡眠状况的客观评估工具进行阐述。因此，本文旨在对抑郁障碍患者的失眠症状进行评估的静息态功能磁共振成像和所涉及的客观评估指标的研究予以简要综述，在此基础上，比较 UDD 与 BDD 患者之间在影像学参数上的区别，为临床上早期预防和鉴别诊断 UDD 与 BDD 提供实用性参考，也为目前研究及未来研究方向提出建议和展望。

2 rs-fMRI 局部一致性在抑郁障碍伴失眠症状患者中的研究现状

睡眠紊乱可引起人类多种异常行为表现，如认知功能下降、情绪调节功能异常等。采用 PSG 和 ACT 客观评估抑郁障碍伴失眠症状患者的睡眠状况仍不足以帮助临床工作者早期鉴别诊断 UDD 与 BDD 以及评估其失眠症状导致的脑功能损害，因为两者在睡眠参数方面存在过多的相似性。rs-fMRI 是一种基于血氧水平依赖信号来研究大脑在清醒状态下脑功能活动的方法，其能够反映静息态下脑功能的生理或病理状态，对临床诊断和疗效评估具有重要价值。rs-fMRI 分析方法主要包括功能分离和功能整合两种[19]。功能分离旨在探究局部脑区范围内的神经功能变化特征，主要包括局部一致性分析法（regional homogeneity，ReHo）以及低频振幅分析法（Amplitude of Low Frequency Fluctuation，ALFF）[20]；功能整合则是研究不同脑区在神经生理活动方面所存在的相互联系，主要包括有效连接（Effective Connectivity，EC）和功能连接（Functioal Connectivity，FC）两种形式[19]。ReHo 是以在一个功能集群内每个体素血流动力学的相似性以及同一集群内体素的动态同步性作为基础，通过计算体素与相临体素在时间序列上的肯德尔和谐系数来对脑功能一致性进行评估。ReHo 值增高，说明局部脑区的活动性在时间序列上趋同；ReHo 值降低，

说明局部盗取在时间序列上活动的无序性。ReHo 分析可以观察静止状态下的全脑局部神经动力学变化，研究脑区局部一致性的变化可能为抑郁障碍伴失眠症状的病理反应提供新的见解[21]。当前研究已经通过 rs-fMRI 证实了人脑在静息的状态下存在大量神经元活动[22-23]，并发现人脑通过不同脑功能连接效应和脑网络的调制实现大脑活动[24]。近年来，国内外越来越多研究基于 rs-fMRI 技术探讨人脑基本生理功能相关网络，如抑郁障碍、双相情感障碍[25]、失眠障碍[26-27]、昼夜节律紊乱[28]等引发的自发脑神经活动相关网络结构的改变。随着 rs-fMRI 在睡眠障碍领域的推广，目前已发现睡眠障碍患者具有多项脑功能的异常，这对睡眠障碍的分型、治疗方法的选用以及疗效评估等提供了重要依据[29-30]。

2.1 海马

青少年大脑海马体积的改变程度与抑郁症的发生[31]、睡眠参数（睡眠效率低下、入睡后清醒时间延长）以及失眠障碍联系密切[32]。重要的是，失眠障碍[33]和青少年抑郁障碍[34]患者大脑中均存在海马代谢呈偏侧化紊乱（即左侧额叶海马内 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate，NAA)和肌酸水平明显高于右侧额叶）的现象，这说明海马代谢偏侧化紊乱可能是失眠障碍和抑郁障碍共同症状特征之一。同样地，国内一项针对抑郁障碍患者的 rs-fMRI 研究也表明，患者左侧海马旁回 ReHo 值显著降低，先前研究已证实海马旁回在记忆编码和恢复中发挥重要作用，海马旁回异常神经活动可能导致抑郁障碍患者出现记忆减退的现象[35]。这同时也可能说明，抑郁障碍患者早期海马体积的改变可能会使得患者失眠症状进一步发展。

2.2 顶叶

在大脑顶叶中研究者发现，失眠障碍患者的左侧楔前叶和右顶上小叶的 ReHo 值升高，左顶上小叶的 ReHo 值降低[36]以及双侧顶叶和楔前叶皮层区域的体积减小[37]。左侧楔前叶和右顶上小叶的 ReHo 值升高表明在入睡前这些脑区自发活动异常增强，并可能存在皮质的过度觉醒反应，从而延缓了睡眠的启动与维持。韩耀辉等[36]还发现右顶小叶 ReHo 值升高且与匹兹堡睡眠质量指数量表（Pittsburgh Sleep Quality Index，PSQI）总分呈正相关，左顶上小叶 ReHo 值下降且与 PSG 分期的 N1 期睡眠比例呈负相关。这两个结论分别表明左、右顶上小叶的 ReHo 值的改变与患者主客观睡眠的评价有密切的关系。值得一提的是，该研究中左、右脑顶上小叶 ReHo 值呈相反的状态，可能是左、右脑功能分工不同所致，未来还需要进一步扩大研究样本量来证实。

2.3 杏仁核

一项关于抑郁症认知模型的神经机制的综述表示与正常对照组相比，失眠障碍和抑郁障碍患者大脑中杏仁核区域对高水平的负性刺激更为敏感[38]，且对负性刺激的反应程度与总睡眠时间、睡眠效率、慢波睡眠和 REM 睡眠时间呈负相关，与睡眠潜伏期呈正相关[39]，这可能是由于抑郁障碍患者大脑中杏仁核-海马和海马旁静息态功能连接异常导致了患者主观幸福感下降和严重的抑郁症状、躁狂症状、疲倦症状[40]，具体来说静息态下抑郁障碍患者与正常对照组相比，其杏仁核-海马和杏仁核-额叶 FC 下降。相似地，Huang 等[41]应用 rs-fMRI 研究杏仁核的连接情况时发现原发性失眠障碍患者杏仁核与周围脑区出现异常连接。上述结果均提示情绪回路的异常与失眠症状有关。

2.4 额叶

国内外研究者已经利用神经影像学方法发现抑郁障碍伴失眠症状患者大脑中的眶额皮质内侧灰质体积减少且减少程度与主观失眠严重程度[42]以及高皮质醇水平相关[43]。目前研究发现成人和青少年抑郁障碍患者均在前额叶表现出低代谢的症状，患者左前额叶 NAA 值明显下降，且与抑郁症状的严重程度呈负相关[43]。因此，抑郁障碍患者皮质醇分泌的增加可能导致前额

叶皮质的脑功能改变，同时伴发睡眠紊乱，特别是失眠患者，其前额叶皮层功能下降可能会更明显，如有学者通过分析失眠障碍患者和正常对照组的 ALFF 值发现，失眠障碍患者双侧内侧前额叶皮层[44]、左眶额回、下额回和右额中回的 ALFF 值、左上额叶 ReHo 值下降，且左上额叶 ReHo 值的下降以及左眶额回、下额回和右额中回 ALFF 值得下降与失眠持续时间呈负相关，并且左上额叶和额中回的 ReHo 值与 PSQI 得分呈负相关[45]，有学者指出这是由于失眠障碍患者对前额叶中下回的激活减少导致的表现，在睡眠质量改善后可恢复正常[46]。因此，通过颅脑磁刺激和其他改善前额叶功能的疗法可能有助于睡眠障碍患者认知功能的改善，减少不良预后的发生。

在额叶的扣带回区域中，背侧前扣带回与认知、运动、执行等相关，其激活减少可以解释失眠患者注意力、执行力下降等症状[47-48]。研究表明，失眠患者的主观睡眠质量差与背侧前扣带回的激活减少有关，且背侧扣带回皮质的激活程度与 PSQI 评分呈负相关[49]。背侧前扣带回的激活可以抑制负性情感以及其激活程度与对负性情感的抑制程度呈正相关[50]。前扣带回是大脑主要的生物钟基因起源地之一[51]，因而背侧前扣带回功能异常与患者抑郁和睡眠紊乱的发生有关。类似地，眶额皮质通过后扣带回与海马系统相联系，进而产生于内侧眶额叶相关的快乐记忆或者与外侧眶额叶相关的负性记忆[52-53]。一项纳入 336 名重度抑郁患者的 rs-FMRI 研究发现，抑郁患者伴有后扣带回皮质与外侧眶额皮质的 FC 增强[54]，从而抑制了从海马系统传递来自内侧眶额叶的快乐记忆，增强来自外侧眶额叶的负性记忆，从而导致抑郁的进一步发生。在一项失眠相关的 rs-fMRI 结果显示，失眠患者的左侧后扣带回与左侧颞中回之间的 FC 降低，且降低程度与 PSQI 呈正相关[55]。因此，颞叶与后扣带回的 FC 降低可能改变了机体在睡眠期间对外界听觉相关刺激的处理过程，导致机体对外界声音刺激的反应性增高而导致失眠。

2.5 岛叶

岛叶被认为与过度焦虑、抑郁等情绪相关，其功能连通性的改变也与未来抑郁障碍的发病以及睡眠障碍的发生有关。Yu 等人[56]发现失眠障碍和抑郁障碍患者大脑岛叶的功能连接增加，这种异常功能连接与患者失眠障碍的严重程度呈显著正相关，而抑郁障碍患者在接受电休克治疗后患者大脑岛叶异常功能连接出现正常化[73]。一项纳入 17 例女性睡眠障碍患者的对照实验研究表明，睡眠障碍患者在入睡时大脑岛叶、脑岛腹前侧以及脑岛背前侧存在过度激活[57-58]。可以认为的是，岛叶功能连接异常及其异常激活可能反映了抑郁障碍患者的情绪调节功能遭到损害，岛叶功能的异常连接可能导致抑郁障碍的进一步发展，这可能视为抑郁障碍发生发展的一个潜在危险因素。

2.6 小脑

小脑除参与运动的平衡、协调和肌肉张力等的调节外，也参与注意力、记忆力和语言等认知方面功能，调节恐惧和情绪反应等。小脑后叶在精细动作协调方面具有重要作用，主要接收来自网状上行激动系统和大脑皮层的信息。失眠障碍患者的双侧小脑后叶 ReHo 值升高，而且右小脑后叶的 ReHo 值与 N3 期睡眠（慢波睡眠）比例呈负相关[36]。先前研究已证实慢波睡眠的持续时间与认知过程和个人陈述性记忆呈正相关[59]。而右小脑后叶的 ReHo 值与 N3 期睡眠比例的负相关性，表明小脑的自发活动水平升高可能是慢波睡眠抑制的原因或结果，并且 ReHo 值升高可能与慢波睡眠减少相关的睡眠感缺失、醒后未恢复感、日间精力不足、疲劳感和认知功能受损等有关[52]。

2.7 颞叶

颞叶参与了听觉与语言信息的处理，同时也与记忆力、注意力以及情绪调节等认知功能有关。研究发现，失眠障碍患者语言功能受损可能与颞上回、楔叶和梭状回[61]的 ReHo 值异常有关，值得注意的是，颞叶 ReHo 值被发现与积极情绪呈负相关，有学者认为颞叶 ReHo 值升高可能是由

于过度觉醒所致的消极情绪、失眠持续时间以及主观睡眠质量差进展的结果[61]，具体来说，研究发现颞上回 ReHo 值升高与 PSQI 得分呈正相关[52]，表明失眠症状与颞叶，特别是颞上回区域的脑功能异常有关。

2.8 丘脑

丘脑在维持清醒中扮演重要角色，特别是丘脑网状核，丘脑网状核是睡眠梭形波生成的脑区，睡眠梭形波是 N2 期睡眠的标志性脑电波，它可能是一种防止外界干扰和保持睡眠抑制性处理，还与信息整合和记忆有关[62-63]。早期应用 PET 技术对睡眠进行研究的报告表明，失眠障碍患者相比于正常对照组，其在 NREM2 期和觉醒状态下脑的代谢物增加，尤其是失眠患者组相比正常对照组从清醒到睡眠期间的脑部广泛抑制水平下降[64]。这表明丘脑在调控睡眠，包括维持觉醒和保证睡眠连续性方面发挥重要的作用。而国内研究中同样也在失眠障碍患者左侧丘脑观察到 ReHo 值的升高，印证了失眠障碍患者脑觉醒水平增高的理论，即丘脑的 ReHo 值升高可能导致失眠障碍患者的觉醒过度并干扰和延迟了入睡，即使患者在入睡后，这种觉醒过度仍然会干扰睡眠，从而引起患者夜间睡眠连续性以及睡眠结构方面的紊乱[36]。

2.9 UDD 与 BDD 患者在 rs-fMRI 局部一致性的区别

需要特别强调的是，无论是成年人还是青少年，临床工作者有时很难鉴别诊断 UDD 与 BDD 患者，最初诊断为单相抑郁障碍的患者中有 50%是双相情感障碍（Bipolar Disorder，BD）患者[65]。近年来，以下鉴别两者的方法也逐渐被开发：首先，最近研究表明 BD 影响了大脑感觉运动区的神经活动，从而导致感觉运动区与其他脑区的功能连接异常，同时，BD 患者大脑皮质内髓鞘形成减少也主要报告在感觉运动区[66]，因此，感觉运动网络的改变可能是 BD 发病机制的敏感性标志；再者，BD 患者大脑自发活动的改变主要发生在额叶皮质，不同的是 UDD 患者主要发生在大脑顶叶皮质，而且 BD 患者额顶区域之间功能连接比 UDD 患者更强，这表明额顶叶区域的缺陷可能有助于 BDD 和 UDD 的鉴别诊断[67]；其次，ReHo 是最广泛用于提供大脑小区域内局部活动信息的方法同时也具有较高的信效度，它反映了功能相关脑区的同步神经活动，也被研究者认为很有希望将来可以用于区分这两种情感障碍，甚至可以区分阈下 BD 和 UDD，如一项采用 rs-fMRI 技术针对 BD 和 UDD 患者的无药物治疗研究报告发现，丘脑中异常的 ReHo 可能有助于区分这两种疾病[68]，具体而言，BD 患者在右侧海马旁回的 ReHo 值与 UDD 患者相比有特异性的异常改变，而 UDD 患者 ReHo 值的特异性异常改变主要发生在右侧区域（主要包括额叶皮质、岛叶和小脑）[69]。

3 小结

抑郁障碍伴失眠症状的评估工具主要有主观和客观两种。主观评估工具优势是简便易行、成本低，但不能提供睡眠结构的信息和不能明确抑郁障碍以及失眠症状引起的生理反应。而在客观评估工具中，rs-fMRI 技术提供了一个安全、无创、可复制的方法揭示睡眠紊乱的发病机制及其合并症的交互关系，为 UDD 和 BDD 患者鉴别诊断开拓了新领域，尽管上述内容简述了失眠障碍、抑郁障碍以及双相情感障碍患者存在静息态局部脑功能的活动异常，且各脑区之间的功能连接也与正常对照组存在影像学差异，但结果的特异性、稳定性存于过多争议，仍待进一步确定，这可能与样本量过小、疾病严重程度或表现形式不同、性别和年龄差异等因素有关。故未来研究需要进一步考虑这些因素对于脑活动和脑网络变化的影响；其次，各脑区之间的功能连接与局部脑功能活动的异常是否有着一致性或差异性，功能连接是否受局部脑活动的影响，需要进一步研究两者的相关性，才能明确各个脑区在睡眠障碍中的作用机制。但目前 rs-fMRI 仍处于临床研究阶段，尚无成熟经验与标准推广应用，而且仍缺少文献研究 UDD 与 BDD 伴失眠症状患者在大脑功能和结构上的特征性标志物，也缺乏纵向长期随访研究，因此需进一步研究来评估上述指标的

特异性，以求进一步的针对性治疗或通过对疾病治疗前后的 rs-fMRI 研究能进一步明确治疗的作用机制及脑功能的变化，从而选择最优患者的治疗方式及调整治疗方案，为患者的诊治提供新的思路。最后，rs-fMRI 缺乏实时脑电图的监测，无法准确判断患者是否处于睡眠状态，也无法判断是否真正处于静息状态。在未来，脑电图联合 MRI 技术需应用于睡眠障碍的研究之中，并在临床研究中发挥重要作用。同时，在临床上建议采用如认知、情感功能等有关的神经心理学量表，以主观评估结合影像学证据，为 UDD 和 BDD 伴睡眠紊乱患者的诊断与治疗提供更可靠的循证医学证据。

总之，抑郁障碍与失眠不仅影响人们日常生活质量，而且还可能引起多种异常行为表现，如认知功能下降、情绪调节功能异常等。临床上采用 rs-fMRI 技术能够了解其病理机制及适应性代偿机制，并有较大的潜力空间发现抑郁障碍伴失眠症状早期的生物学标志物，对临床早期诊断、治疗及干预发挥重要作用。

参考文献

[1] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

[2] Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B,et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. J Affect Disord. 2018 Jan 15;226:132-141. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.032.

[3] Steiger A, Pawlowski M. Depression and Sleep. Int J Mol Sci. 2019 Jan 31;20(3):607. DOI: 10.3390/ijms20030607.

[4] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord. 2011 Dec;135(1-3):10-9.DOI: 10.1016/j.jad.2011.01.011.

[5] Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. J Affect Disord. 1997 Feb;42(2-3):209-12. DOI: 10.1016/s0165-0327(96)01411-5.

[6] Ağargün MY, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. J Clin Psychiatry. 1997 Jun;58(6):249-51. DOI: 10.4088/jcp.v58n0602.

[7] Chellappa SL, Araújo JF. Sleep disorders and suicidal ideation in patients with depressive disorder. Psychiatry Res. 2007 Oct 31;153(2):131-6. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.05.007.

[8] Casper RC, Katz MM, Bowden CL, et al. The pattern of physical symptom changes in major depressive disorder following treatment with amitriptyline or imipramine. J Affect Disord. 1994 Jul;31(3):151-64. DOI: 10.1016/0165-0327(94)90024-8.

[9] Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA, et al. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety. 2018 Aug;35(8):717-731. DOI: 10.1002/da.22776.[10]Baglioni C, Spiegelhalder K, Lombardo C, et al. Sleep and emotions: A focus on insomnia[J]. Sleep Medicine Reviews, 2010, 14(4): 227-238.DOI: 10.1016/j.smrv.2009.10.007.

[11] Diekelmann S, Landolt HP, Lahl O,et al. Sleep loss produces false memories[J]. PLoS One. 2008;3(10):e3512. DOI: 10.1371/journal.pone.0003512.

[12] Hoban TF. Sleep disorders in children[J]. Ann N Y Acad Sci. 2010 Jan;1184:1-14. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05112.x.

[13] Gangwisch JE, Malaspina D, Babiss LA,et al. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health[J]. Sleep. 2010 Jul;33(7):956-61. DOI: 10.1093/sleep/33.7.956.
[14] Short MA, Gradisar M, Wright H, et al. Time for bed: parent-set bedtimes associated with improved sleep and daytime functioning in adolescents[J]. Sleep. 2011 Jun 1;34(6):797-800. DOI: 10.5665/SLEEP.1052.
[15] Cain N, Gradisar M, Moseley L. A motivational school-based intervention for adolescent sleep problems[J]. Sleep Med. 2011 Mar;12(3):246-51. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.06.008.
[16] Bijsterbosch J, Harrison S, Duff E, et al. Investigations into within- and between-subject resting-state amplitude variations. Neuroimage. 2017 Oct 1;159:57-69. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.014.
[17] Khazaie H, Veronese M, Noori K, et al. Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Jun;77:219-231. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.013.
[18] Smith SM, Fox PT, Miller KL, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Aug 4;106(31):13040-5. DOI: 10.1073/pnas.0905267106.
[19] Wei Y, Leerssen J, Wassing R, et al. Reduced dynamic functional connectivity between salience and executive brain networks in insomnia disorder[J]. J Sleep Res. 2020 Apr;29(2):e12953. DOI: 10.1111/jsr.12953.
[20] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. Neuroimage. 2004 May;22(1):394-400. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.
[21] Nasiriavanaki M, Xia J, Wan H, et al. High-resolution photoacoustic tomography of resting-state functional connectivity in the mouse brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 7;111(1):21-6. DOI: 10.1073/pnas.1311868111.
[22] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jan 7;100(1):253-8. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.
[23] Raichle ME. The restless brain. Brain Connect[J]. 2011;1(1):3-12. DOI: 10.1089/brain.2011.0019.
[24]马平平. 抑郁症、双相情感障碍、精神分裂症的 rs-fMRI 比较及与认知功能和临床特征的关系[D].昆明医科大学,2019.DOI:10.27202/d.cnki.gkmyc.2019.000369.
[25] Chen MC, Chang C, Glover GH,et al. Increased insula coactivation with salience networks in insomnia[J]. Biol Psychol. 2014 Mar;97:1-8. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.12.016.
[26] Dai XJ, Peng DC, Gong HH, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Nov 14;10:2163-75. DOI: 10.2147/NDT.S69681.
[27] Wen MC, Ng SY, Heng HS, et al. Neural substrates of excessive daytime sleepiness in early drug naïve Parkinson's disease: A resting state functional MRI study[J]. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Mar;24:63-8. DOI: 10.1016/j.parkreldis.
[28] Farahani FV, Fafrowicz M, Karwowski W, et al. Identifying Diurnal Variability of Brain Connectivity Patterns Using Graph Theory[J]. Brain Sci. 2021 Jan 16;11(1):111. DOI: 10.3390/brainsci11010111.
[29] Kim SJ, Lee YJ, Kim N, et al. Exploration of changes in the brain response to sleep-related pictures after cognitive-behavioral therapy for psychophysiological insomnia[J]. Sci Rep. 2017 Oct

2;7(1):12528. DOI: 10.1038/s41598-017-13065-0.
[30] Lee YG, Kim S, Kim N, et al. Changes in subcortical resting-state functional connectivity in patients with psychophysiological insomnia after cognitive-behavioral therapy: Changes in resting-state FC after CBT for insomnia patients[J]. Neuroimage Clin. 2017 Oct 12;17:115-123. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.013.
[31]Whittle S, Lichter R, Dennison M, et al. Structural Brain Development and Depression Onset During Adolescence: A Prospective Longitudinal Study[J]. American Journal of Psychiatry, 2014, 171(5): 564-571.DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070920.
[32]Noh H J, Joo E Y, Kim S T, et al. The Relationship between Hippocampal Volume and Cognition in Patients with Chronic Primary Insomnia[J]. Journal of Clinical Neurology, 2012, 8(2): 130-138.DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.130.
[33]彭博.原发性失眠患者双侧额叶和海马磁共振波谱成像研究[D].暨南大学,2013. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbname=CMFD201401&filename=1013026855.nh
[34]Mao N, Fang J, Xie H, et al. Correlation between neurochemical metabolism and memory function in adolescent patients with depression: A multi-voxel H-1 magnetic resonance spectroscopy study[J]. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2016, 70(4): 167-174.DOI: 10.1111/pcn.12372.
[35] Guo WB, Liu F, Xue ZM, et al. Abnormal neural activities in first-episode, treatment-naïve, short-illness-duration, and treatment-response patients with major depressive disorder: a resting-state fMRI study[J]. Journal of Affect Disord. 2011 Dec;135(1-3):326-31. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.048.
[36] 韩耀辉. 失眠障碍患者的静息态脑功能磁共振局部一致性研究[D].暨南大学,2016.https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbname=CMFD201701&filename=1016734596.nh.
[37] Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD,et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study[J]. Biological Psychiatry. 2010 Jan 15;67(2):182-5. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.003.
[38]Disner S G, Beevers C G, Haigh E a P, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2011, 12(8): 467-477.DOI: 10.1038/nrn3027.
[39]Baglioni C, Spiegelhalder K, Regen W, et al. Insomnia Disorder is Associated with Increased Amygdala Reactivity to Insomnia-Related Stimuli[J]. Sleep, 2014, 37(12): 1907-1917.DOI: 10.5665/sleep.4240.
[40]Cullen K R, Westlund M K, Klimes-Dougan B. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression[J]. Jama Psychiatry, 2018, 75(1): 104-104.DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1087.
[41] Huang Z, Liang P, Jia X, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI[J]. Eur J Radiol. 2012, 81(6):1288-95. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.029.
[42]Altena E, Vrenken H, Van Der Werf Y D, et al. Reduced Orbitofrontal and Parietal Gray Matter in Chronic Insomnia: A Voxel-Based Morphometric Study[J]. Biological Psychiatry, 2010, 67(2): 182-185.DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.003.
[43]李瑽睿,郑周丽,邓慧怡,等.首发未经治疗的抑郁症患者前额叶、海马质子波谱特征及其与皮质醇水平的相关性[J].暨南大学学报(自然科学与医学版), 2021,(5):451-455.DOI: CNKI:SUN:JNDX.0.2021-05-001.

[44] Lee YG, Kim S, Kim N, et al Changes in subcortical resting-state functional connectivity in patients with psychophysiological insomnia after cognitive-behavioral therapy: Changes in resting-state FC after CBT for insomnia patients[J]. Neuroimage Clin. 2017 Oct 12;17:115-123. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.013.

[45] 赵斌,李亮,张金铃,等.耳甲电针对原发性失眠患者脑默认网络的即刻调节作用[J].针刺研究,2019,44(12):884-887.DOI:10.13702/j.1000-0607.190562.

[46] Wang YK, Li T, Ha LJ, et al. Effectiveness and cerebral responses of multi-points acupuncture for primary insomnia: a preliminary randomized clinical trial and fMRI study[J]. BMC Complement Med Ther. 2020, 17;20(1):254. doi: 10.1186/s12906-020-02969-6.

[47] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. Neuroimage. 2004 May;22(1):394-400. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.

[48] Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Trends Cogn Sci. 2011 Feb;15(2):85-93. DOI: 10.1016/j.tics.2010.11.004.

[49] Klumpp H, Roberts J, Kapella MC, et al. Subjective and objective sleep quality modulate emotion regulatory brain function in anxiety and depression. Depress Anxiety. 2017 Jul;34(7):651-660. DOI: 10.1002/da.22622.

[50] Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, et al. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry. 2005 Feb 1;57(3):210-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.10.030.

[51] Benedetti F, Radaelli D, Bernasconi A, et al. Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients. Genes Brain Behav. 2008 Feb;7(1):20-5. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00312.x.

[52] Bubb EJ, Kinnavane L, Aggleton JP. Hippocampal - diencephalic - cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. Brain Neurosci Adv. 2017 Aug 4;1(1):2398212817723443. DOI: 10.1177/2398212817723443.

[53] Rolls ET. The orbitofrontal cortex and emotion in health and disease, including depression. Neuropsychologia. 2019 May;128:14-43. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.021.

[54] Cheng W, Rolls ET, Qiu J,et al. Increased functional connectivity of the posterior cingulate cortex with the lateral orbitofrontal cortex in depression. Transl Psychiatry. 2018 Apr 25;8(1):90. DOI: 10.1038/s41398-018-0139-1.

[55] Yan CQ, Wang X, Huo JW, et al. Abnormal Global Brain Functional Connectivity in Primary Insomnia Patients: A Resting-State Functional MRI Study. Front Neurol. 2018 Nov 2;9:856. DOI: 10.3389/fneur.2018.00856.

[56]Yu S, Guo B, Shen Z, et al. The imbalanced anterior and posterior default mode network in the primary insomnia[J]. Journal of Psychiatric Research, 2018, 103: 97-103.DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.05.013.

[57]Wang L, Wei Q, Wang C, et al. Altered functional connectivity patterns of insular subregions in major depressive disorder after electroconvulsive therapy[J]. Brain Imaging and Behavior, 2020, 14(3): 753-761.DOI: 10.1007/s11682-018-0013-z.

[58] Tahmasian M, Noori K, Samea F, et al. A lack of consistent brain alterations in insomnia disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis[J]. Sleep Med Rev. 2018,42:111-118. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.07.004.

[59] Liu CH, Liu CZ, Zhang J, et al. Reduced spontaneous neuronal activity in the insular cortex and thalamus in healthy adults with insomnia symptoms[J]. Brain Res. 2016 ,1;1648(Pt A):317-324. DOI:

10.1016/j.brainres.2016.07.024.
[60] Nissen C, Kloepfer C, Feige B, et al. Sleep-related memory consolidation in primary insomnia[J]. Journal of Sleep Res. 2011 Mar;20(1 Pt 2):129-36. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2010.00872.x. PMID: 20673291.
[61] Dai XJ, Peng DC, Gong HH, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI studyp[J]. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Nov 14;10:2163-75. DOI: 10.2147/NDT.S69681.
[62] De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. Sleep Med Rev. 2003 Oct;7(5):423-40. DOI: 10.1053/smrv.2002.0252.
[63] Tamminen J, Payne JD, Stickgold R, et al. Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. J Neurosci. 2010 Oct 27;30(43):14356-60. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3028-10.2010.
[64] Nofzinger EA, Nichols TE, Meltzer CC, et al. Changes in forebrain function from waking to REM sleep in depression: preliminary analyses of [18F]FDG PET studies. Psychiatry Res. 1999 Aug 31;91(2):59-78. DOI: 10.1016/s0925-4927(99)00025-6.
[65] 沈其杰,刘铁榜.加强对双相情感障碍的临床研究[J].中华精神科杂志,2003,(4):4-6.DOI:CNKI:SUN:ZHMA.0.2003-04-000.DOI: CNKI:SUN:ZHMA.0.2003-04-000.
[66]Zhang L, Li W, Wang L, et al. Altered functional connectivity of right inferior frontal gyrus subregions in bipolar disorder: a resting state fMRI study[J]. Journal of Affective Disorders, 2020, 272: 58-65.DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.122.
[67]Jiang X, Fu S, Yin Z, et al. Common and distinct neural activities in frontoparietal network in first-episode bipolar disorder and major depressive disorder: Preliminary findings from a follow-up resting state fMRI study[J]. Journal of Affective Disorders, 2020, 260: 653-659.DOI: 10.1016/j.jad.2019.09.063.
[68] Liang MJ, Zhou Q, Yang KR, et al. Identify changes of brain regional homogeneity in bipolar disorder and unipolar depression using resting-state FMRI. PLoS One. 2013 Dec 4;8(12):e79999. DOI: 10.1371/journal.pone.0079999.
[69]Liu C-H, Ma X, Wu X, et al. Regional homogeneity of resting-state brain abnormalities in bipolar and unipolar depression[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2013, 41: 52-59.DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.11.010.